

ENTERIC SUSTAINED RELEASE SOLID PHARMACEUTICAL PREPARATION

Patent Number: JP6024962
Publication date: 1994-02-01
Inventor(s): NAKAGAWA KAZUNARI; others: 02
Applicant(s): GREEN CROSS CORP:THE
Requested Patent: ☐ JP6024962
Application Number: JP19920182563 19920709
Priority Number(s):
IPC Classification: A61K9/48; A61K9/28; A61K31/60
EC Classification:
Equivalents:

Abstract

PURPOSE:To obtain an enteric sustained release pharmaceutical preparation for oral use, composed of a composition containing a hydrophilic gelling agent and a medicine and having the surface thereof coated with an enteric film.

CONSTITUTION:This enteric sustained release solid pharmaceutical preparation is obtained by coating the surface of a composition containing a hydrophilic gelling agent capable of gelling by including water therein (e.g. hydroxypropyl cellulose) and a medicine such as 5-aminosalicylic acids with an enteric film to 80-120µm thickness in the case of, e.g. a capsule according to a usually used coating technique. The surface is insoluble in gastric juice and readily dissolved in intestinal juice and the contained medicine absorbs water in the enteric canal to gelatinize. Thereby, the dissolution rate is delayed and the medicine further sticks and stays in the interior of the intestines to prolongably and sustainedly release the active ingredient. Absorbing effects can be improved and pharmacodynamic effects can sufficiently be produced by applying this application dosage form as a therapeutic agent for Crohn's disease or ulcerative colitis.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-24962

(43) 公開日 平成 6 年 (1994) 2 月 1 日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 9/48	S	7329-4C		
9/28	C	7329-4C		
31/60	A C L	9360-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 3 (全 12 頁)

(21) 出願番号	特願平4-182563	(71) 出願人	000137764 株式会社ミドリ十字 大阪府大阪市中央区今橋1丁目3番3号
(22) 出願日	平成4年(1992)7月9日	(72) 発明者	中川 一成 大阪府高槻市大塚町4丁目12番1号 株式 会社ミドリ十字淀川工場内
		(72) 発明者	津田 幸作 大阪府高槻市大塚町4丁目12番1号 株式 会社ミドリ十字淀川工場内
		(72) 発明者	小串 裕弥 大阪府高槻市大塚町4丁目12番1号 株式 会社ミドリ十字淀川工場内
		(74) 代理人	弁理士 高島 一

(54) 【発明の名称】 腸溶徐放性製剤

(57) 【要約】

【構成】 水分を含むとゲル化する親水性ゲル剤と5-アミノサリチル酸類等の薬物とを含む組成物からなり、その表面が胃液には不溶であるが腸液には容易に溶解する腸溶性皮膜で被覆されている腸溶徐放性製剤。

【効果】 本発明の腸溶徐放性製剤は胃内で溶解することなく腸管内に到達、崩壊し、内容薬物が吸水してゲル化することにより、溶解速度が遅延し、更に腸内に付着滞留して持続的・徐放的に有効成分が放出される腸溶徐放性製剤であり、クローン病や潰瘍性大腸炎の治療薬5-A S Aにこの投与剤形を応用することによって、吸収効果を改善し薬効を十分發揮せしめる。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 親水性ゲル剤と薬物とを含む組成物からなり、その表面が腸溶性皮膜で被覆されていることを特徴とする腸溶徐放性製剤。

【請求項2】 カプセル製剤の態様であって、カプセル内容物が親水性ゲル剤と薬物とを含む組成物からなり、かつカプセル表面が腸溶性皮膜で被覆されていることを特徴とする請求項1記載の腸溶徐放性製剤。

【請求項3】 薬物が5-アミノサリチル酸、その医薬上許容される塩またはそのエステルであることを特徴とする請求項1または2記載の腸溶徐放性製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、経口用の新規腸溶徐放性製剤に関する。より詳細には、経口投与すると、胃を通過後、腸内にて当該製剤中の薬物が徐放的に溶出、溶解し、持続的に薬効を呈するような新規製剤に関する。

【0002】

【従来技術・発明が解決しようとする課題】 従来、経口用医薬品に関して、胃液又は胃内容物と接触すると目的薬効が変化してしまう薬物、局所刺激性が強く胃粘膜を障害する薬物、或いは腸管内で高濃度に作用させる必要のある薬物については、プロドラッグ化等の手段で薬物自体に化学構造上修飾を施し腸溶性を与える以外に、通常錠剤、丸剤、顆粒剤の母核の表面を腸溶性皮膜等で被覆し、胃液によって変化をうけることなく腸管内で崩壊、溶解、吸収されるように投与剤形の工夫がなされている。さらに、少ない投与回数で、必要な血中濃度を保持するため或いは作用部位での効果を持続させることを目的として、薬物の崩壊・溶出を遅延させるような剤形が徐放性製剤として工夫されている。

【0003】 腸溶性カプセル剤としては、顆粒状にした薬物組成物に腸溶性を与える為のコーティングを施し、それを内容物としてカプセルに充填したものが一般的であるが、その他、カプセル原料ゼラチンにセルロースアセテートフタレート等を添加したり、化学的処理を施してゼラチンカプセル自体に耐酸性・腸溶性を付与したもの、あるいは薬物を充填したカプセルの表面にポリビニル・ピロリドンのエタノール溶液を下掛けし、その上に腸溶性のセルロースアセテートフタレート皮膜を被覆したもの（特公昭44-22835）などが知られている。

【0004】 更に一般に知られている徐放性カプセル剤は、カプセル充填内容物である顆粒状の薬物に持続性を持たせる為の皮膜を施し、それらのそれぞれ異なった厚さの皮膜を持つ顆粒剤を適当な割合で混合してカプセルに充填するか、複数の溶出特性を有するコーティング顆粒剤を適当な比率で混合してカプセルに充填して、主成分を徐々に放出させることにより持続性を持たせたものである。

2

【0005】 ところで、5-アミノサリチル酸（以下5-ASAという）またはその医薬上許容される塩、もしくはそのエステルは、限局性腸炎、回腸末端炎などと呼ばれる慢性炎症性腸疾患（クローン病）及び潰瘍性大腸炎の治療薬として有効であり、その効果は腸粘膜での局所作用に起因する。この薬物は構造から明らかであるように酸性物であり、特に遊離5-ASAは胃粘膜に対する局所刺激性が極めて強く、更にこの薬物は経口投与すると小腸から速やかに吸収、代謝され直ちに尿中排泄されてしまうため、活性成分が回腸末端部や結腸の目的患部にまで到達しない。その上、遊離5-ASAは水溶液状態で非常に不安定である。以上の点において本薬物を経口的に投与して回腸や結腸の疾病部位に治療効果を生じせしめるためには、投与剤形上解決すべき様々な問題を含んでいる。このため、例えば滞留性腸等といった経直腸投与による処方が行われているのが実情であるが、患者にとって経直腸投与より経口投与のほうが快適であることは言うまでもなく、更に薬理効果についても経口投与のほうが優れている。このため、5-ASA、その医薬上許容される塩またはそのエステルを経口的に投与する目的で、5-ASA製剤が胃内で溶解せず、胃管を通過して腸、結腸末端の炎症部位に到達すると速やかに溶解、有効成分を徐放的に放出し、腸中での薬理効果が持続的に続くいわゆる経口用の腸溶徐放性製剤の開発が望まれている。

【0006】 5-ASA腸溶徐放性錠剤としては、EP 148811記載のものが知られており、これは核となる薬物5-ASAを、エチルセルロース及び／またはポリエチルメタクリレート-メチルメタクリレート-トリメチルアンモニウムエチルメタクリレートクロライドのコポリマーから成る拡散性の第1層と、 pK_a 4.5~7である陰イオン性ポリマーから成る第2層とで被覆した2層錠である。第2層（外層）は胃液中で不溶解性であり、 pH が比較的高い小腸中で溶解する。更に小腸中で、薬物は第1層（内層）のいわゆる浸透性改善効果により、ゆっくりと制御されながら放出される。

【0007】 更にクラバーサル（Claversal（登録商標））、メササル（Mesasal（登録商標））は5-ASA腸溶徐放性錠剤であり、本剤は5-ASAと徐放効果のある緩衝剤と崩壊剤等とを混合した核の回りが、 pH 感受性の腸溶解性ポリマー（メタクリリックアシッドコポリマー、タイプA）で被覆されたものである。

【0008】 以上述べたように5-ASAに関する腸溶徐放性錠剤は数種類知られているが、今回本発明者らは鋭意研究の結果、新たに優れた腸溶徐放性をもつ製剤を開発し、更にこの剤形を5-ASAに応用したいわゆる5-ASA腸溶徐放性製剤が潰瘍性大腸炎並びにクローン病の治療製剤としてその薬理効果を十分発揮しえる投与剤形であることを見出して本発明を完成した。

【0009】 本発明の目的は、胃内で溶解せず、腸管内

3

に到達後速やかに溶解して薬物を徐放的に放出し、薬効に持続性を付与する腸溶徐放性製剤を提供するものである。更に、本発明の目的はこの投与剤形を5-ASAに適用した経口用の5-ASA腸溶徐放性製剤を提供するものである。

【0010】

【課題を解決するための手段】本発明は、親水性ゲル剤と薬物とを含む組成物からなり、その表面が腸溶性皮膜で被覆されていることを特徴とする腸溶徐放性製剤を提供するものである。また本発明は、カプセル製剤の態様であって、カプセル内容物が親水性ゲル剤と薬物とを含む組成物からなり、かつカプセル表面が腸溶性皮膜で被覆されていることを特徴とする腸溶徐放性製剤を提供するものである。さらに、本発明は上記の製剤であって、薬物が5-アミノサリチル酸、その医薬上許容される塩またはそのエステルである腸溶徐放性製剤を提供するものである。

【0011】本発明製剤は、その表面が腸溶性の皮膜で被覆されているため、胃液等の酸媒体に対して不溶性であり胃内で溶解することなく腸管内に達する。更に中性からアルカリ性の媒体中、つまり溶解が望まれる小腸中央部付近で急速に溶解し、カプセル内容物を溶出せしめる。

【0012】更に本発明製剤の徐放性は、充填薬物に添加される親水性ゲル剤によるものであり、この点で従来の徐放性カプセル製剤とは本質的に異なる製剤といえる。当該製剤の徐放性効果は、腸管内において腸溶性皮膜が溶解し、カプセル殻等が溶解した後、親水性ゲル剤と薬物とを含む組成物が消化液等を吸収してゲル状となることによる。即ち、ゲル化することにより薬物の溶解・溶出速度が遅延し、薬理作用が持続する。更に粘着性を有するゲル状薬物を含む組成物が、吸収部位並びに炎症・疾患部位であるところの腸管内に付着滞留し、持続的、かつ徐放的に薬物を放出する。このことから当該製剤形は、薬物に徐放性、作用の持続性を付与するのみならず、腸疾患治療薬等、腸自体に作用させる必要のある薬物に、局所（病巣）集中性をあたえる極めて有用な剤形であるといえる。

【0013】本発明の剤型としてはカプセル剤、顆粒剤等が例示され、特にカプセル剤が好ましい。カプセル剤は、成型が不必要であることから添加剤の選択や製造条件の決定が容易であり、さらにカプセル内容物は粉末状又は顆粒状であるため、ゼラチンカプセルが溶解すると内容薬物が速やかに崩壊する等といった利点がある。

【0014】本発明で使用される薬物には特に制限はないが、特に5-ASA、その医薬上許容される塩またはそのエステルが好ましい。

【0015】5-ASAの医薬上許容される塩としては、酸付加塩、特に塩酸塩等を挙げることができるが、他に薬理学上許容される有機及び無機酸塩を用いること

4

ができる。例えば臭化水素酸塩、硫酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩等が例示される。その他、5-ASAのカルボキシル基が形成する塩、例えばアルカリ金属塩（K、Na等）やアルカリ土類金属塩（Ca、Mg等）等が用いられる。好ましくはNa塩、Ca塩である。

【0016】5-ASAのエステルとしては、C₁～C₁₈からなる直鎖状または分岐状のアルキルエステル（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、アミル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノエル、デシル、ラウリル及びステアリル等）、C₃～C₁₈からなる直鎖状または分岐状のアルケニルエステル（例えばビニル、アリル、ウンデセニル、オレイル及びリルニル等）、C₃～C₈からなるシクロアルキルエステル（例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル及びシクロオクチル等）、アリールエステル（例えばフェニル、トルイル、キシリル、ナフチル等）、脂環式エステル（メンチルエステル等）、並びにアルアルキルエステル（ベンジル等）等が挙げられる。

【0017】本発明でいう腸溶性とは、胃液などの酸媒体に対して不溶性であり胃内で溶解することなく腸内に達し、中性からアルカリ性の媒体中つまり小腸中央部付近で急速に溶解する性質をさす。厳密には、薬局方規定の腸溶性製剤の崩壊試験に適合する性質、即ち約pH1.2からなる第1液中（人工胃液）で120分間上下運動した際に異状が認められず、引き続き約pH6.8からなる第2液中（人工腸液）で60分間上下運動を行った後観察するとき、試料残留物を認めないか、認めても僅かであるような性質をいう。

【0018】腸溶性皮膜層は周知慣用のコーティング技術、例えばバンコーティングまたはポリマーの水及び／または適当な有機溶媒の溶液を用いる方法等で、親水性ゲル化剤と薬物を含む組成物よりなる製剤の表面に施される。

【0019】腸溶皮膜ポリマーとしては、公知のものが挙げられ、例えばセルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、カルボキシメチルエチルセルロース、メタクリル酸／メタクリル酸メチルエステル共重合体、例えばEudragit L100（登録商標：レームファルマ）として公知の化合物等が使用される。好ましくは、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートである。腸溶皮膜層は任意に、医薬上許容される可塑剤、例えばグリセリントリアセテート、グリセリンモノアセテート、ポリエチレングリコール、セタノール、クエン酸エステル、フタル酸エステル、コハク酸ジブチル等を含むことができる。可塑剤は、通常各腸溶皮膜に応じて適量添加でき、通常は腸溶皮膜ポリマーの5～20%の範囲である。ま

た、タルク、着色剤、色素など医薬上許容される分散剤が腸溶性皮膜層に含有されていてもよい。

【0020】腸溶性皮膜の被覆には、公知方法が用いられ、例えば特公昭44-22835号に開示された方法が例示される。この方法によると、予めカプセル表面にポリビニル・ピロリドンの5～15%エタノール溶液で下掛けし、次にセルロースアセテートフタレート例えばメタノール、エタノール、アセトン、またはメチルエチルケトンなどの有機溶媒に溶かした溶液でコーティングし、皮膜を形成する。以上の下掛け、皮膜形成コーティングはコーティングパンを10～30rpmで回転させて実施する。コーティング後、30～50℃で約1～40時間通気乾燥し、皮膜中に残存する溶媒を完全に乾燥蒸発除去して腸溶性カプセル製剤とする。

【0021】腸溶性皮膜の厚さは、例えばカプセル剤の場合、通常80～120μmである。しかし、内容薬物の性質または治療部位によって薬物の溶解時間を制御することが必要な場合には、皮膜の厚さを変えることによって目的を達成することができる。例えば5-ASA腸溶徐放性カプセル製剤をクローン病の治療薬として使用する場合には、患部である小腸で早く溶出するために比較的薄く80～90μmの厚さに被覆することが好ましく、潰瘍性大腸炎の治療薬として使用する場合には、患部の結腸に到達するまで溶出しないことが望まれるため比較的厚く110～120μmの厚さに被覆することが好ましい。

【0022】本発明でいう親水性ゲル剤とは、通常は粉末状または顆粒状等の乾燥した固体形態をとるが、一旦水に接すると速やかに吸水し、適容量含水すると本来の運動性を失って集合してゲルとなるものを意味する。ゲル化することによって、弾性が増加し粘度が上昇するが、この弾性・粘度はゲル剤の含水量、即ちコロイド濃度に依存する。コロイド濃度が高いと弾性・粘度も高く、濃度が低くなるにつれて粘度の低い溶液状になる。

【0023】親水性ゲル剤としては、投与量で無害でかつ有効薬物の治療効果を障害しないものが使用され、例えばヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン等が挙げられる。好適には、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースであり、粉末状で薬物に添加し均一混合することが好ましい。

【0024】薬物への親水性ゲル剤の配合比率を変えることによって、薬物の腸内での溶出挙動、吸収速度並びに薬物血中濃度や作用持続時間をコントロールすることが可能である。更に、腸に薬理効果を求める場合には薬物に局所（病巣）集中性を与えることができる。これらのことは、内容薬物の薬理作用や患者の病状に合わせて適宜親水性ゲル剤の配合比率を変えることにより、より有効な製剤とすることができることを意味している。製剤に遅延性・徐放性を付与させるためには通常、親水性

ゲル剤がカプセル内容物100重量部中に25～95重量部含有していることが好ましい。一般にカプセル内容物100重量部に対し、親水性ゲル剤を30～50重量部含有せしめることで溶解が約1～2時間遅延し、更に50～75重量部含有せしめることで溶解が約2～3時間遅延する。

【0025】5-ASA腸溶徐放性カプセル製剤に関して、クローン病治療薬として使用する場合と潰瘍性大腸炎治療薬として使用する場合とでは、親水性ゲル剤の配合比率を変えるのが好ましい。クローン病が小腸、回腸疾患であるのに対し、潰瘍性大腸炎はさらに下位部の結腸疾患であり、親水性ゲル剤の配合量を増やし結腸部位にまで薬効が到達する必要がある。クローン病治療薬として使用する場合はカプセル内容物100重量部に対し親水性ゲル剤を30～50重量部配合させることが好ましく、潰瘍性大腸炎治療薬として使用する場合は、カプセル内容物100重量部に対し親水性ゲル剤を50～75重量部配合させることが好ましい。

【0026】必要に応じて、親水性ゲル剤と薬物とを含む組成物に、所望とする製剤に応じて適宜の賦形剤（例えば、乳糖、白糖、ブドウ糖、澱粉、結晶セルロース等）や、更に製剤学上許容される添加剤、例えば結合剤（例えば、ブドウ糖、澱粉、結晶セルロース等）や、崩壊剤（例えば、澱粉、カルメロースカルシウム等）等を添加してもよい。その他、所望の放出パターン、作用部位に応じた適当な緩衝剤（pHシフト剤）、例えばクエン酸、フタル酸等を添加してもよい。

【0027】例えば、カプセル剤にあっては、それらを適宜薬物に添加し、均等に混和した後、慣用方法に従って粉末状、もしくは顆粒状とする。これをそのまま、あるいは軽く成型してカプセル殻に充填しカプセル剤とする。

【0028】カプセル殻としては、例えばゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートよりなるものが例示される。

【0029】

【実施例】以下、本発明を実施例及び参考例に基づき詳細に説明するが、本発明はこれに限定されるものでなく、種々の変形が可能である。

【0030】実施例1 腸溶徐放性カプセル剤の製造
模擬薬物として塩化ナトリウムを用い、更に賦形剤としてトウモロコシデンプン及び親水性ゲル剤であるヒドロキシプロピルセルロースを様々な比率で添加、均等に混和した調合末をを1号カプセルに約400mg/Capになるように手詰め充填して、表1に示すカプセル剤1、2、3及び4を調製した。カプセル剤1は賦形剤ヒドロキシプロピルセルロースの代わりに乳糖を添加配合した。このカプセル剤1000カプセルを直径25cmのコーティングパンに入れて30rpmで回転し、これに先ずヒドロキシプロ

7
 ビルメチルセルロースフタレート⁷の8%エタノール液を10mlずつ2回添加して下掛けコーティングを行った。次にヒドロキシプロビルメチルセルロースフタレートの8%エタノール溶液をスプレーしてカプセルの表面に皮膜を形成した。この場合室温は25℃に、相対湿度は5*

8
 *0%RH以下に保った。コーティングが終わった後、50℃で約1時間通気乾燥し、皮膜中に残存する溶媒を完全に蒸発除去して製品とした。

【0031】

【表1】

充填内容物の組成

重量%

成 分	カプセル剤1	カプセル剤2	カプセル剤3	カプセル剤4
塩化ナトリウム	5.0	5.0	5.0	5.0
ヒドロキシプロビルセルロース	—	50.0	75.0	95.0
デンプン	45.0	45.0	20.0	—
乳糖	50.0	—	—	—
合 計	100.0	100.0	100.0	100.0

【0032】表の各数値は、カプセル内容組成物を100重量部とした時の配合量を重量%で示す。

【0033】実施例2 5-ASA腸溶徐放性カプセル剤

薬物5-ASAと親水性ゲル剤ヒドロキシプロビルセルロース、又はトウモロコシデンプン、乳糖とを様々な比率で配合し、更に滑沢剤として1重量%量のステアリン酸マグネシウムを添加、均等に混和した調合末をそれぞ

れ調製し、常法に従い自動カプセル充填機を用いて1号カプセルに充填し、表2に示す組成を持つカプセル剤5-1、6-1、7-1及び8-1を得た。得られたカプセル剤（腸溶性皮膜末コーティング）の平均重量(mg)並びに充填内容物の平均重量(mg/Cap)を表3に示す。

【0034】

【表2】

充填内容物の組成

重量%

成 分	カプセル剤 5-1	カプセル 剤 6-1	カプセル 剤7-1	カプセル剤 8-1
5-ASA	50	75	50	25
ヒドロキシプロピルセルロース	—	24	49	74
トウモロコシデンプン	30	—	—	—
乳糖	19	—	—	—
ステアリン 酸マグネシウム	1	1	1	1
合 計	100	100	100	100

【0035】表内の各数値は、カプセル内容組成物を1 * 【0036】

00重量部とした時の配合量を重量%で示す。 * 【表3】

カプセル剤平均重量、充填内容物の平均重量（腸溶性皮膜被覆前）

	カプセル平均重量(mg)	充填重量/Cap(mg/Cap)
カプセル剤 5-1	285	205
カプセル剤 6-1	265	185
カプセル剤 7-1	300	220
カプセル剤 8-1	395	315

【0037】このカプセル剤各々1000カプセルを直径2.5cmのコーティングパンに入れて30rpmで回転させ、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートの8%エタノール溶液を10ml1づつ2回添加して下掛けコーティングを行い、1Cap当たりの皮膜量が5mgになるように調製した。更に表4に示す組成からなるコーティング液をスプレーして硬カプセルの表面に皮膜を形成した。室温は25℃で、相対湿度は50%RH以下に

保った。コーティングが終わった後、50℃で約1時間通気乾燥し、皮膜中に残存する溶媒を完全に蒸発除去して1Cap当たり被覆皮膜が40mgである（皮膜の厚さは約90μm）腸溶徐放性カプセルを得た（カプセル剤5-2、6-2、7-2及び8-2）。表5に1Cap当たりの腸溶性皮膜の成分分量を示した。

【0038】

【表4】

11
コーティング液組成

12

ヒドロキシプロピルセルロースフタレート(HP-55)		8 重量部
トリアセチン		1 重量部
水		1 8 重量部
エタノール		7 3 重量部
白色 色素液	酸化チタン ヒドロキシプロピルメチルセルロース エタノール 水	2 重量部
合 計		1 0 2 重量部

【0039】

* * 【表5】

1 Cap 当たりの腸溶性皮膜成分分量 (皮膜45mg/Cap当たり)

ヒドロキシプロピルセルロースフタレート(HP-55)	3 6 . 4 mg
トリアセチン	4 . 6 mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0 . 4 mg
酸化チタン	3 . 6 mg
被覆皮膜量/Cap	4 5 . 0 mg

【0040】参考例 徐放性カプセル剤の製造
塩化ナトリウムと水溶性色素とを9：1の割合で混合し
た組成物を模擬薬物とし、更に賦形剤としてトウモロコ
シデンプン及び親水性ゲル剤ヒドロキシプロピルセルロ
ースを表6に示す割合で配合、調合してそれぞれの調合

末を1号カプセルに約400mg/Cap になるよう充填し、カ
プセル剤9、10及び11を調製した。

【0041】

【表6】

カプセル剤内容組成物

重量%

成分	カプセル剤 9	カプセル剤 10	カプセル剤 11
塩化ナトリウム	4.5	4.5	4.5
水溶性色素	0.5	0.5	0.5
ヒドロキシプロピルセルロース	50.0	75.0	95.0
トウモロコシデンプン	45.0	20.0	—
合計	100.0	100.0	100.0

【0042】表内の各数値は、カプセル内容組成物を100重量部とした時の配合量を重量%で示す。

【0043】5-ASA類腸溶徐放性カプセル剤の効果的な経口投与量は、疾病の程度や年齢によって異なるが、通常成人の場合には、5-ASAとして0.1～1.0gを1日に2回投与する。一般的に最初の1日当たりの投与量は、5-ASAとして体重1kgあたり5～50mg程度が勧められる。その後の投与量は治療の効果によって調節する。特に子供に対する投与量は血中濃度測定によって調節する必要がある。

【0044】以下に、試験例をあげて具体的に本発明の腸溶徐放性カプセル剤の作用・効果を説明する。

【0045】試験例1 徐放性カプセル剤の崩壊試験
参考例で得られた徐放性カプセル剤9、10及び11をそれぞれ日本薬局方規定の崩壊試験に基づき試験を行*

*い、崩壊特性を調べた。試験液に水を用い、試料6個を試験器のガラス管に1個ずつ入れ、その上から補助盤を静かに入れた後、試験器をあらかじめ液量及び温度(37±2℃)を調節したビーカー中の試験液に浸し、1分間29～32往復、振幅53～57mmで滑らかに上下運動を行った。一定時間後、試験器を静かに試験液から取り出し、ガラス管内の試料の状態を観察して、カプセル内容薬物の崩壊挙動を観察した。徐放性カプセル剤の崩壊試験結果を表7に示す。尚、ここでいう崩壊時間とは、カプセルが崩壊し、内容薬物が放出されて消失するまでの時間をさし、試料6個が崩壊するのに要した平均時間を表す。

【0046】

【表7】

試料	ヒドロキシプロピルセルロース含有量(%)	崩壊時間(分)
カプセル剤 9	50%	124～198分
カプセル剤 10	75%	147～240分
カプセル剤 11	95%	248～263分

【0047】—カプセル剤の崩壊挙動—

試料を試験液に浸して、約3～5分後にゼラチンカプセルの溶解、開口が生じ開口部からの薬物の溶出が始まった。内容薬物は試験液を吸水してゲル化し、徐々に溶解した。

【0048】この結果、ヒドロキシプロピルセルロースの配合割合が増加すると明らかにカプセル剤の崩壊時間

が遅延し、目的とした充填薬剤の徐放化現象が生じることが分かった。

【0049】試験例2 腸溶徐放性カプセル剤の崩壊試験

実施例1で得られた腸溶徐放性カプセル剤1、2、3及び腸溶性カプセル剤4を日本薬局方で規定の腸溶性剤の崩壊試験に基づき試験を行い、崩壊特性を調べた。試

15

験液に第1液として約pH 1.2からなる人工胃液（塩化ナトリウム2.0gに希塩酸24.0ml及び水を加えて溶解し1000mlとする。）を使用し、第2液として約pH 6.8からなる人工腸液（0.2M リン酸二水素カリウム試液250mlに0.2N 水酸化ナトリウム試液118ml及び水を加えて溶解し1000mlとする。）を使用した。先ず、試料6個を試験器のガラス管に1個ずつ入れ、その上から補助盤を静かに入れた後、試験器をあらかじめ液量及び温度（ 37 ± 2 ℃）を調節したビーカー中の第1試験液に浸し、120分間にわたり1分間29～32往復、振幅53～57mmで滑らかに上下運動を行った。第1液による試験に適合後、引き続

16

10 験器を静かに引き上げた後、温度（ 37 ± 2 ℃）及び液量を調節したビーカー中の第2液に浸し、補助盤を入れ、同様に上下運動を行い、内容薬物の溶解時間を測定した。この第1液による試験において異状とは、薬剤の崩壊、腸溶性皮膜の開口、剥離又は破損等のため内容薬物の放出を認める場合をいう。溶解時間とは、ガラス管内に試料の残留物を認めなくなるか、又は認めても海綿状の物質であるか若しくは軟質の物質が僅か認められる程度まで溶解するのに要する時間をいう。結果を表8に示す。

【0050】

【表8】

カプセル剤 ・内容組成成分	成分比率	日本薬局方崩壊試験法	
		第1液120分試験	第2液での溶解時間
カプセル剤1 ・塩化ナトリウム ・乳糖 ・デンプン	5部 50部 45部	異状を認めない	10～15分
カプセル剤2 ・塩化ナトリウム ・ヒドロキシプロピルセルロース ・デンプン	5部 50部 45部	異状を認めない	120～150分
カプセル剤3 ・塩化ナトリウム ・ヒドロキシプロピルセルロース ・デンプン	5部 75部 20部	異状を認めない	150～180分
カプセル剤4 ・塩化ナトリウム ・ヒドロキシプロピルセルロース	5部 95部	異状を認めない	240～260分

【0051】本発明で得られた腸溶性カプセル剤1～4は、第1液（人工胃液）に2時間浸漬振盪しても全く変化がなく、酸性溶液中での耐溶解性が認められた。更に内容物に親水性ゲル剤を含み腸溶性カプセル剤1に関しては、第2液（人工腸液）における浸漬振盪によって速やかに10～15分間で完全に溶解し、第1液に2時間耐え、第2液には速やかに崩壊することが望ましいとする薬局方規定の腸溶性製剤に適合する。このことは、即ちカプセル剤2～4が所望の腸溶性皮膜を被覆していることを示す。更に内容薬物に親水性ゲル剤ヒドロキシ

40 加するにつれて明らかにカプセル剤の崩壊・溶解時間が遅延し、目的とする充填薬物の腸管内での徐放化現象が生じることが分かった。この結果は、本発明の腸溶徐放性カプセル剤は、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性ゲル剤の配合比率を変えることによって、腸管内での崩壊、溶解及び薬物の溶解速度を制御することができ、親水性ゲル剤を増量配合するとゲル化物の付着・粘着性が増し、薬物の腸管内滞留時間を延長させること（作用持続性）が可能であることを示唆するものである。

50 【0052】試験例3 5-ASA腸溶徐放性カプセル

剤

実施例2で得られた腸溶性皮膜被覆前の5-ASA徐放性カプセル剤5-1、6-1、7-1及び8-1に関して試験例1の方法に準じて崩壊試験を行い、崩壊特性を調べた。試験液に水を用い、試料6個を試験器のガラス管に1個ずつ入れ、その上から補助盤を静かに入れた後、試験器をあらかじめ液量及び温度(37±2℃)を調節したピ*

*一カー中の試験液に浸し、1分間29~32往復、振幅53~57mmで滑らかに上下運動を行った。試料の残留物をガラス管内に認めないか、又は認めても皮膜であるか若しくは軟質の物質が僅かとなるまでの時間を崩壊時間として、結果を表9に示す。

【0053】

【表9】

5-ASA徐放性カプセル剤の崩壊試験(腸溶性皮膜被覆前)

	ヒドロキシプロピルセルロース含有量	崩壊時間(試験液:水)
カプセル剤5-1	0 %	10 分
カプセル剤6-1	24 %	16 ~ 26分
カプセル剤7-1	49 %	100 ~ 160分
カプセル剤8-1	74 %	205 ~ 380分

【0054】更にこの5-ASA徐放性カプセル剤5-1、6-1、7-1及び8-1を実施例2に記載の腸溶性皮膜被覆方法に準じて1Cap当たり約40mg皮膜が形成するようにフィルムコーティングを行った。得られた5-ASA腸溶徐放性カプセル剤5-2、6-2、7-2及び8-2(そ※

※れぞれ徐放性カプセル剤5-1、6-1、7-1及び8-1に対応)を試験例2の方法に準じて崩壊試験を行い崩壊特性を調べた。結果を表10に示す。

【0055】

【表10】

5-ASA腸溶徐放性カプセル剤の崩壊試験(腸溶性皮膜被覆後)

	ヒドロキシプロピルセルロース含有量	腸溶性皮膜重量/Cap	崩壊試験	
			第1液:pH1.2	第2液:pH6.8
カプセル剤5-2	0 %	41 mg/Cap	異状を認めず	15 ~ 20分
カプセル剤6-2	24 %	38 mg/Cap	異状を認めず	30 ~ 43分
カプセル剤7-2	49 %	35 mg/Cap	異状を認めず	121 ~ 173分
カプセル剤8-2	74 %	42 mg/Cap	異状を認めず	230 ~ 440分

【0056】本発明で得られた5-ASA腸溶徐放性カプセル剤5-2~8-2は、第1液(人工胃液)に2時間浸漬振盪しても全く変化がなく、酸性溶液中での耐溶解性が認められた。また、内容物に親水性ゲル剤を含めカプセル製剤5-2、及び親水性ゲル剤を24%含有するカプセル製剤6-2においては、薬局方の腸溶性製剤の規定に適合した。カプセル製剤6-2において、第2液で外皮

(腸溶性皮膜、ゼラチンカプセル)溶解後、若干の内容容薬物徐放化傾向(崩壊時間の遅延)が見られ、更に49%の親水性ゲル剤を配合したカプセル製剤7-2、及びに74%の親水性ゲル剤を配合したカプセル製剤8-2においては、親水性ゲル剤の配合量に依存して明らかな内容容薬物の溶解時間遅延現象(徐放性)が認められた。

【0057】

21

【発明の効果】本発明の腸溶徐放性製剤は、例えばカプセル製剤にあっては、カプセル内容物が、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等の親水性ゲル剤と薬物とを任意割合で含む組成物からなり、かつカプセル表面が、胃液で溶解しない腸溶性皮膜で被覆されていることを特徴とするものであり、これにより当該製剤は、胃内で溶解することなく腸管内に至り崩壊する。更に腸内で溶出した内容薬物は消化管内の水分を吸収してゲル状となり、この結果有効成分の溶出が遅延し、溶解速度を制御することができ、内容薬物にいわゆる徐放性を与えることができる。当該腸溶性と徐放性とを兼ね備えたカプセル製剤は、胃内で溶解することが好ましくない薬物（例えば、胃液等の酸性下で極めて不安定である薬物、胃障害をもたらす薬物、並びに腸管内での作用が期待される薬物等）で、かつその薬理効果が持続的に働くことが望まれる薬物に対し、広く応用できる投与剤形である。

【0058】本発明のもう1つの態様である5-ASA

22

腸溶徐放性カプセル製剤は、5-ASAに腸溶性と徐放性とを付与した新規製剤形であり、経口投与で5-ASAの治療効果を十分発揮することができる。即ち、腸管内疾患部位で崩壊し、ゲル化して付着することにより、薬物は病巣集中的に溶出・吸収される。その上腸管内滞留時間を延長させることで薬物は長時間に渡り十分吸収され効果を発揮する。

【0059】さらに、本発明の腸溶徐放性製剤は、従来の腸溶徐放性製剤のような複雑な製剤化工程を経ることなく、工業的に容易に製造することができる。

【0060】また、本発明の腸溶徐放性カプセル製剤は、腸溶性皮膜の厚さ、及び薬物に添加する親水性ゲル剤の配合比率を任意に変えることによって溶解、放出時間を調節することができる。このため、本投与剤形は内容薬物のより良い薬理作用を期待し、更に薬物吸収の改善を図ることを目的としてその治療目的や薬物の薬理作用に合わせて、様々な薬物に応用することが可能である。